Münster 1936 No 255 Med DiSS

Aus dem Pharmakologischen Institut der Westfälischen
Wilhelms-Universität, Münster/Westf.

Über den Einfluß von Nickel-, Kobalt- und Chromsalzen auf die Eiweißverdauung.

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der zahnärztlichen Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät der Westfälischen
Wilhelms-Universität, Münster/Westf.

vorgelegt von:
Maria Pogoda (Zahnärztin)
aus Essen.

Buch- und Kunstdruckerei Wilh. Postberg, Bottrop i.W.
1936.

Dekan: Prof. Dr. K. W. Jötten

Referent: Privatdozent Dr. med. et phil. W. Haarmann

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Meinem lieben Vater!

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547203_0119

Da über die Einwirkung der Schwermetallsalze Nickel, Kobalt und Chrom auf die Pepsin- und auf die Pankreatinverdauung keine Untersuchungen vorliegen, können sie mit den Ergebnissen dieser Arbeit nicht verglichen werden. Zur allgemeinen Lehre über die Einwirkung der Schwermetalle auf die Fermente sei gesagt[1]): In vielen Fällen hemmen Schwermetalle sehr stark, vor allem Quecksilber[2]) die Pepsin- und Trypsinverdauung, Nickel und Kobalt[3]) die Urease, Silber und Gold[4]) die Saccharase. Schon Hata hatte erkannt, daß es sich hier nicht um eine Zerstörung des Fermentes, sondern um eine reversible Hemmung handelt. Euler konnte diese Angaben an der Saccharase voll bestätigen und nimmt an, daß diese Hemmung auf einer Komplexbildung des Fermentes selbst mit dem Schwermetall beruht, unter Bildung einer nicht dissoziierten inaktiven Verbindung. Nach Heubner[5]) hat man bei der Betrachtung von Fermentwirkungen oft mit dem Einfluß von Schwermetallen zu rechnen, ohne daß sie von außen zugefügt werden. Denkbar sind deshalb die Möglichkeiten, daß

---

[1]) Oppenheimer I. Bd. 3. Hauptt. S. 71, Verlag Thieme, Leipzig 1925.

[2]) Hata: Biochem. Zeitschr. 17, 156, 1909.

[3]) Jacoby, M.: Biochem. Z. 104, 316, 1920; 128, 80 u. 89, 1922.

[4]) Euler u. Swanberg: Fermentforschg. III, 330, 1920, zit. nach Oppenheimer s. 1).

[5]) Heubner: Handb. d. exp. Pharmakol. Heffter 3. Bd. 2. Teil S. 651, Springer, Berlin 1934.

Zusatz von Schwermetallen irgendwelche fermentativen Vorgänge zu steigern vermag oder daß fermentative Vorgänge gestört werden. Für die hemmende Wirkung der Fermente ist vor allem eine Feststellung von Bedeutung, die der Reversibilität. Kolloide Metalle scheinen im allgemeinen eine sehr geringe Wirkung auf Pepsin zu haben. Über die Nickel- und Kobaltwirkung führen F. Hendrych und H. Weden[6]) an, daß Kobalt- und Nickelionen im allgemeinen mit den Fermenten ebenso schwer reagieren wie mit den Eiweißkörpern. Sie beeinflussen daher deren Tätigkeit entweder garnicht oder wirken nur in geringem Grade lähmend. Die Pepsinwirkung wird durch metallisches Nickel nicht, durch metallisches Kobalt nur sehr wenig gehemmt[7]). Die Einwirkung der Metalle auf die Jackbean-Urease ließ nach Jacoby[8]) erkennen, daß eine deutliche Abnahme der Fermentleistung schon bei einer kleinsten Metallmenge in Erscheinung tritt. Quecksilber ist am wirksamsten, dann folgen Kupfer und Nickel, zum Schluß Silber und Eisen. Flury[9]) bringt unter „Blei und Fermente" die Tatsache, daß nach dem Ergebnis einer Reihe von Untersuchungen über die Einwirkungen von Bleisalzen auf die Verdauungsfermente die Wirksamkeit aller Fermente mehr oder weniger beeinträchtigt wird. Dies erklärt sich am einfachsten durch die Mitwirkung der eiweißartigen Beimengungen. Es wird auch behauptet, daß die Fermente die Löslichkeit der Bleisalze in den Verdauungs-

---

[6]) F. Hendrych u. Weden: Heffters Handb. d. exp. Pharmakol. 3. Bd. 2. Teil, Berlin, Springer 1934.

[7]) Tsuchihashi: Biochem. Z. 140, 149, 1923.

[8]) M. Jacoby: ebenda 259, 211, 1933.

[9]) Flury: Heffters Handb. d. exp. Pharmakol. 3. Bd. 3. Teil, Springer, Berlin 1934.

säften beeinflussen sollen[10]). Nach Bell[11]) verzögert Blei die Wirkung des Trypsins, nach Chassevant und Richet[12]) die Milchsäuregärung.

Folgende Salze der Metalle, Nickel, Kobalt und Chrom : Nickelsulfat $NiSO_4 \cdot 7$ aqu., Cobaltnitrat : $Co(NO_3)_2 \cdot 6$ aqu. und Chromkaliumsulfat : $K_2Cr_2(SO_4)_4 \cdot 24\ H_2O$ dienten zu nachstehenden Untersuchungen über ihren Einfluß auf die Eiweißverdauung. Die Konzentration der Salze ist in den Tabellen angegeben. Sie bezieht sich auf das Metallion, nicht auf das Salz.

Methodik.

Die Bestimmung der Eiweißspaltprodukte wurde auf jodometrischem Wege vorgenommen. Das Verfahren wurde von Kober[13]) angegeben und von Utkin[14]) modifiziert. Da aber auch letztere Methode schwer durchzuführen war, wurde sie von Wäsche[15]) weiter verbessert und vereinfacht. Der Abbau folgender Einweißstoffe: Pepton, Casein, Eiereiweiß und Gelatine wurde untersucht. Sämtliche Fermentlösungen wurden vor jedem Versuch frisch angesetzt und filtriert. Die Konzentrationen der Zusätze betrugen 1.10^{-8} — 1.10^{-3}. Die Konzentration des Pepsins bzw. Pankreatins beträgt in den Versuchsansätzen 0,2 %, der Casein-

---

[10]) Oliver, Rambousek, Thomason: Li. bei Legge Godby: Bleivergiftung, Berlin 1921, zit. n. Heffters Handb. 3. Bd. 3. Teil, Springer, Berlin, 1934.

[11]) Bell: Lancet 206, 267, 1924 zit. n. Flury l. c.

[12]) Chassevant u. Richet: C. r. 117, 675, 1893 zit. n. Flury l. c.

[13]) Kober: Amerik. Chemie, 48, 383, 1912 zit. n. Utkin.

[14]) Utkin: Biochem. Z. 267, 69, 1933.

[15]) Wäsche: Inaugural-Dissertation, Münster 1935.

lösung 1,2 % und der Gelatine- bzw. Eiereiweißlösung 1 %. Die Konzentration der Salzsäure in den Pepsinversuchen 0,05 n. Das Gesamtflüssigkeitsvolumen war 25 ccm.

Die Versuche blieben 6 Stunden bei Zimmertemperatur stehen und wurden dann durch Zusatz von 25 ccm einer 10 %igen Kupfersulfatlösung und 50 ccm Magnesiumoxydsuspension unterbrochen. Mehrfaches Umschütteln des Flascheninhalts ist erforderlich. Das entstandene Kupferhydroxyd aus der Umsetzung von Kupfersulfat und Magnesiumhydroxyd schlägt alles nicht verdaute Eiweiß nieder. Nach Ablauf einer halben Stunde wird filtriert. Das vollkommen klare Filtrat ist in Gegenwart von Aminosäuren, niederen oder höheren Peptiden tief blau bis violett gefärbt. Zur Bestimmung des in Lösung gegangenen Kupfers füllt man 50 ccm des Filtrats ab, säuert sie mit 3 ccm Eisessig an und fügt 6 ccm 40 %iger Kaliumjodidlösung hinzu. Die Lösung erhält durch das freiwerdende Jod eine braune Farbe. Die Formel lautet: $Cu^{\cdot\cdot} + 2\,J' = CuJ + 1/2\,J_2$.

Ein Atom Kupfer scheidet ein Atom Jod ab. Als Indikator kommt 1 ccm Stärke zur Lösung, die mit n/100 Thiosulfat bis zum Verschwinden der Jodfarbe titriert wird. Mit Ausnahme der Peptonversuche zeigten die übrigen Eiweißstoffe sowohl bei der Pepsin- als auch bei der Pankreatinverdauung bei den sofort unterbrochenen Versuchen keinen Jodverbrauch. Der direkte Wert ist in den Tabellen von der Kontrolle und den einzelnen Titrierwerten abgezogen.

Tabelle 1.

Pepton + Pepsin.

18° C. 6 Std.

Konzentration	ccm n/100 Jod			% vom Kontrollversuch		
	Ni	Co	Cr	Ni	Co	Cr
Direkter Vers.	5,0	5,0	5,0	—	—	—
Kontrollvers.	8,7	8,7	8,7	100	100	100
1.10^{-8}	8,4	8,9	8,6	93	105	97
1.10^{-7}	8,4	8,6	8,7	93	97	100
1.10^{-6}	8,3	8,7	8,6	89	100	97
1.10^{-5}	8,7	8,7	8,8	100	100	103
1.10^{-4}	8,4	8,5	8,9	92	95	105
1.10^{-3}	8,0	8,5	8,6	81	95	97

Tabelle 2.

Casein + Pepsin.

18° C. 6 Std.

Konzentration	ccm n/100 Jod			% vom Kontrollversuch		
	Ni	Co	Cr	Ni	Co	Cr
Kontrollvers.	3,3	3,3	3,3	100	100	100
1.10^{-8}	3,1	3,2	3,5	94	97	106
1.10^{-7}	3,0	3,15	3,6	91	96	109
1.10^{-6}	3,1	3,1	3,6	94	94	109
1.10^{-5}	3,0	3,2	3,6	91	97	109
1.10^{-4}	3,1	3,0	3,4	94	91	103
1.10^{-3}	2,6	2,6	3,0	77	77	91

Tabelle 3.

Eiereiweiß + Pepsin.

18° C. 6 Std.

Konzentration	ccm n/100 Jod			% vom Kontrollversuch		
	Ni	Co	Cr	Ni	Co	Cr
Kontrollvers.	3,0	3,0	3,0	100	100	100
1.10^{-8}	3,1	2,7	2,8	103	90	94
1.10^{-7}	3,0	2,6	2,8	100	87	94
1.10^{-6}	2,9	2,6	2,9	97	87	97
1.10^{-5}	2,9	2,7	2,8	97	90	94
1.10^{-4}	2,9	2,5	2,8	97	83	94
1.10^{-3}	2,3	2,1	2,4	77	70	80

Pepsinversuche.

(Tabellen 1—3.)

In der ersten Versuchsreihe wurden die Einwirkungen der Metallsalze in Gegenwart der Eiweißstoffe Pepton, Casein und Eiereiweiß auf die Pepsinverdauung untersucht. Aus den Versuchen geht hervor, daß bei Nickel-, Kobalt- und Chromsalzen in der höchsten Konzentration von 1.10^{-3} eine Hemmung eintritt. Diese Hemmung beträgt beim Abbau des Peptons durch Nickel 19 %, während sie für Kobalt nur 5 % und für Chrom 3 % ausmacht. Bei Casein nimmt die Hemmung bei der gleichen Konzentration zu. Hier beträgt die Verzögerung der Pepsinverdauung bei Nickel und Kobalt 23 %. Für Chrom ist sie wesentlich schwächer, es tritt nur eine Hemmung von 9 % ein. Beim Abbau vom Eiereiweiß (Tabelle 3) zeigt sich der Einfluß der Metallsalze auf die Pepsinverdauung wiederum in deutlich hemmendem

Charakter. Hier betragen die Unterschiede zum Kontrollwert bei der höchsten Konzentration von 1.10^{-3} für Nickel 23 %, für Kobalt 30 % und für Chrom 20 %. Vergleichend ist zu bemerken, daß Chrom mit dem letztgenannten Wert die stärkste Hemmung bei dem Abbau des Eiereiweißes hervorruft. Den geringsten Einfluß bei Nickel und Kobalt finden wir demnach bei Pepton. Der Abbau der beiden anderen Eiweißstoffe Casein und Eiereiweiß wird ungefähr gleich stark gehemmt. Erst bei einer Konzentration von 1.10^{-4} macht sich der hemmende Einfluß geltend. In den schwächeren Konzentrationen ist keine Veränderung des Eiweißabbaues festzustellen. Bei den größten Verdünnungen hört die Einwirkung der Metallsalze auf die Verdauung ganz auf. Eine Steigerung des Eiweißabbaues findet nicht statt.

Pankreatinversuche.

(Tabellen 4—6.)

In der zweiten Versuchsserie wurden die Metallsalze in ihrer Wirkungsweise auf die Pankreatinverdauung der Eiweißstoffe Pepton, Casein und Gelatine geprüft. Als Suspensionsflüssigkeit diente Boratpufferlösung, PH = 8,30. In der höchsten Konzentration von 1.10^{-3} macht sich hier der hemmende Einfluß der Metallsalze deutlich bemerkbar. Durch alle drei untersuchten Metallsalze bei den verschiedenen Eiweißstoffen beträgt der Mindestwert der Hemmung der Pankreatinverdauung bei Nickel 25 % (Tabelle 4). Die übrigen Werte für Nickel und Kobalt betragen, wie aus den Tabellen 4, 5 und 6 zu ersehen ist, rund 30—50 %. Abweichend von der Nickel- und Kobaltwirkung verhält sich die Chromwirkung. Der Pepton- und Caseinabbau beträgt hier sogar nur rund 10 % der Kontrolle. Die Giftigkeit des Metallsalzes ist also in einer Konzentration von 1.10^{-3} außerordentlich groß.

Der Gelatineabbau wird durch das Chromsalz um 76 % gehemmt. Wie auch bei der Pepsinverdauung tritt erst bei einer Konzentration von 1.10^{-4} der hemmende Einfluß in Erscheinung. In den übrigen Konzentrationen ist keine Wirkung festzustellen. Bei allen drei Metallsalzen traten sogleich, nachdem sie mit den Eiweißstoffen zusammen gebracht wurden, besonders bei der stärksten Konzentration, aber auch bei der nächst niederen von 1.10^{-4} starke Eiweißfällungen auf. Die hemmende Wirkung durch die Metallsalze dürfte in erster Linie auf ihrer starken eiweißfällenden Wirkung beruhen. Daneben ist eine direkte schädigende Wirkung des Fermentes durch die Metalle anzunehmen.

Tabelle 4.

Pepton + Pankreatin.

18° C. 6 Std.

Konzentration	ccm n/100 Jod			% vom Kontrollversuch		
	Ni	Co	Cr	Ni	Co	Cr
Direkter Vers.	2,7	2,7	2,7	—	—	—
Kontrollvers.	11,3	11,3	11,3	100	100	100
1.10^{-8}	12,2	11,5	11,4	110	102	101
1.10^{-7}	12,0	11,3	11,3	108	100	100
1.10^{-6}	11,9	11,2	11,4	107	99	101
1.10^{-5}	12,2	11,2	11,2	110	99	99
1.10^{-4}	11,5	10,0	10,5	102	85	91
1.10^{-3}	9,1	7,7	3,5	75	58	9

Tabelle 5.

Casein + Pankreatin.

18° C. 6 Std.

Konzentration	ccm n/100 Jod			% vom Kontrollversuch		
	Ni	Co	Cr	Ni	Co	Cr
Kontrollvers.	10,5	10,5	10,5	100	100	100
1.10^{-8}	10,2	10,3	11,0	95	96	105
1.10^{-7}	10,0	10,5	11,3	94	100	108
1.10^{-6}	10,3	10,0	11,0	96	94	105
1.10^{-5}	10,1	9,8	11,0	94	93	105
1.10^{-4}	9,5	8,5	10.7	91	81	102
1.10^{-3}	5,4	5,5	1,0	51	52	10

Tabelle 6.

Gelatine + Pankreatin.

18° C. 6 Std.

Konzentration	ccm n/100 Jod			% vom Kontrollversuch		
	Ni	Co	Cr	Ni	Co	Cr
Kontrollvers.	4,6	4,6	4,6	100	100	100
1.10^{-8}	4,6	4,5	5,0	100	98	109
1.10^{-7}	4,7	4,7	5,0	102	100	109
1.10^{-6}	4,7	4,7	5,1	102	100	111
1.10^{-5}	4,7	4,5	5,1	102	98	111
1.10^{-4}	3,8	3,5	4,5	83	76	98
1.10^{-3}	2,8	3,0	1,1	61	65	24

Zusammenfassung.

Schwermetallsalze von Nickel-, Kobalt und Chrom hemmen sowohl die Pepsin- als auch die Trypsinverdauung von Eiweißstoffen. Dabei ist die Pankreatinverdauung stärker gehemmt als die Pepsinverdauung. Besonders Chromsalze verschlechtern die Eiweißverdauung sehr stark. Die hemmende Wirkung der Schwermetallsalze tritt nur in höheren Konzentrationen (1 : 1000 — 1 : 10 000) auf.

Lebenslauf.

Am 3. Januar 1911 wurde ich als Tochter des Stadtinspektors Emil Pogoda und seiner Ehefrau Maria geb. Donnerberg in Essen geboren. Nach vier Volksschuljahren besuchte ich das Oberlyzeum B. M. V. in Essen und erhielt daselbst 1931 das Zeugnis der Reife. Seit Ostern 1931 studierte ich an der Universität in Münster Zahnmedizin und legte hier 1933 die zahnärztliche Vorprüfung ab. Im Mai 1935 bestand ich daselbst das zahnärztliche Staatsexamen.

Maria Pogoda.